

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 100267060 B1
(43)Date of publication of application: 30.06.2000

(21)Application number: 1019980007113
(22)Date of filing: 04.03.1998

(71)Applicant: CHANG, HYEUN WOOK
KANG, SAM SIK
KIM, HYUN PYO
SON, KUN HO
(72)Inventor: CHANG, HYEUN WOOK
KANG, SAM SIK
KIM, HYUN PYO
SON, KUN HO

(51)Int. Cl.

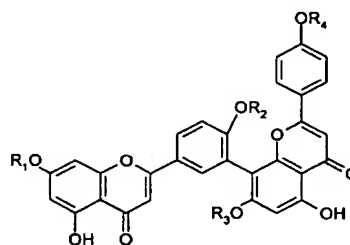
A61K 31/35
A61K 35/78

(54) ANALGESIC AGENT CONTAINING BIFLAVONOID AND DERIVATIVES THEREOF AS EFFECTIVE COMPONENT

(57) Abstract:

PURPOSE: An analgesic agent containing biflavonoid and derivatives thereof as a main component is provided which exhibits strong analgesic effects similar to indomethacin as a conventional analgesic agent and can be widely used as a stable analgesic agent because it shows almost no cytotoxicity even in an excess amount.

CONSTITUTION: This analgesic agent contains biflavonoid of formula and derivatives thereof selected from a plant such as a ginkgo nut, *Lonicera japonica* Thunb. and *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring as a main component. In formula, R₁, R₂, R₃ and R₄ are H or methyl. The biflavonoid contains Amentoflavone, ginkgetin, isoginkgetin or the like.



&copy; KIPO 2002

Legal Status

Date of final disposal of an application (20000620)

Patent registration number (1002670600000)

Date of registration (20000630)

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 7
A61K 31/35
A61K 35/78

(45) 공고일자 2001년03월02일
(11) 공고번호 10-0267060
(24) 등록일자 2000년06월30일

(21) 출원번호	10-1998-0007113	(65) 공개번호	특1999-0073884
(22) 출원일자	1998년03월04일	(43) 공개일자	1999년10월05일
(73) 특허권자	강삼식 서울특별시 강남구 압구정동 369 현대아파트 31동 202호 장현옥 대구광역시 수성구 만촌2동 995-3 AID아파트2동 203호 손건호 경상북도 안동시 용상동 600 현대아파트 207동 1403호 김현표 강원도 춘천시 후평1동 현대1차아파트 101-505		
(72) 발명자	강삼식 서울특별시 강남구 압구정동 369 현대아파트 31동 202호 장현옥 대구광역시 수성구 만촌2동 995-3 AID아파트 2동 203호 손건호 경상북도 안동시 용상동 600 현대아파트 207동 1403호 김현표 서울특별시 송파구 방이동 89 올림픽선수촌아파트 207동 2301호		
(74) 대리인	이원희		
심사관 : 이유형			

(54) 바이플라보노이드 및 유도체를 유효 성분으로 하는 진통제

요약

본 발명은 바이플라보노이드(biflavonoid) 및 유도체 또는 이를 포함하는 은행, 인동 또는 권백 엑기스를 진통제로 사용하는 새로운 용도에 관한 것으로, 구체적으로는 은행, 인동 및 권백 등의 식물체로부터 정제한 아멘토플라본(amentoflavone), 강제틴(ginkgetin), 이소강제틴(isoginkgetin) 등을 포함하는 바이플라보노이드 및 유도체를 유효성분으로 하는 진통제용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 바이플라보노이드 및 유도체 또는 이를 포함한 은행, 인동, 권백 엑기스는 강력하고 효과적으로 통증을 완화 또는 해소시키며 과량 투여 시에도 세포독성을 거의 보이지 않아 안전한 진통제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도

도1

명세서

도면의 간단한 설명

도1은 아멘토플라본(amentoflavone)의 진통 작용을 시험한 결과를 기존의 진통제인 인도메티신(indomethacin)의 결과와 비교하여 나타낸 것이고,

도2는 강제틴(ginkgetin)의 진통작용을 시험한 결과를 기존의 진통제인 인도메티신의 결과와 비교하여 나타낸 것이다.

■ : 강제틴 ; ● : 인도메티신

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야 종래기술

관련 것으로, 상기 바이플라보노이드 및 유도체 또는 이를 포함한 은행, 인동, 권백 엑기스는 강력하고 효과적으로 통증을 완화 또는 해소시키며 과량 투여 시에도 세포독성을 거의 보이지 않아 안전한 진통제로서 유용하게 사용될 수 있다.

옛날부터 해열이나 해독 등의 목적으로 은행잎, 인동, 권백 등의 사용되어 왔으나 그 성분중 어떠한 것이 그러한 효과를 가지는 지는 알려지지 않았다. 다만 은행잎은 매우 다양한 성분을 포함하나 주성분이 플라보이드와 테르펜(terpene)계 화합물들이며 이들 성분이 다양한 생리 활성 및 약리 작용을 가지고 있음이 알려져 현재는 은행잎 플라본 글리코사이드(flavone glycoside)를 말초 혈액순환 개선제로서 제품화하여 시판되고 있다.

은행잎 플라보노이드는 일반적으로 플라보노이드 글리코사이드를 말하며 여러 가지 화학적 및 약리학적 연구도 이들 화합물들에 집중되어 있었다. 그러나 은행잎에 다량 함유된 바이플라본의 종류 및 그 생물 활성에 관한 연구는 미약하였다.

따라서 본 발명자들은 은행잎으로부터 사이아토피티신(sciadopitysin), 강제틴, 이소강제틴, 바이로배틴(bilobetin), 아멘토플라본 등을 포함하는 바이플라보노이드 성분을 추출하고, 이들의 생물 활성을 검색하여 이들이 항염증 작용과 항암 작용을 보유하고 있음을 밝힌 바 있다(대한민국 특허공고 제 96-4025 호, 제 96-9183 호).

또한 본 발명자들은 인동과 권백으로부터 추출한 오크나플라본(ochnaflavone), 이소크립토메린(isocryptomerin), 크립토메린 B(cryptomerin B), 아멘토플라본 등을 포함하는 바이플라보노이드 성분들도 항염증 작용과 항암 작용의 생물 활성을 가지는 것을 밝혀내고 이를 출원한 바 있다(대한민국 특허공고 제 96-9183 호, 대한민국 특허출원 제 92-11752호, 제 94-12693 호).

본 발명자들은 은행, 인동, 권백에서 정제한 바이플라보노이드 성분의 생물 활성에 관하여 연구 검색을 계속하던 중, 이들 바이플라보노이드 및 유도체 또는 이를 포함하는 은행, 인동, 권백 엑기스가 지금까지 알려지지 않은 진통 효과를 가지는 것을 밝혀내고 그의 급성독성을 측정한 결과 이들이 안전한 진통제로 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

본 발명은 바이플라보노이드 및 유도체 또는 그를 포함한 은행, 인동, 권백 엑기스의 진통제로서의 새로운 용도를 제공하는 것에 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 바이플라보노이드 및 유도체 그리고 이들의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 조성물을 진통제로 사용하는 용도를 제공한다.

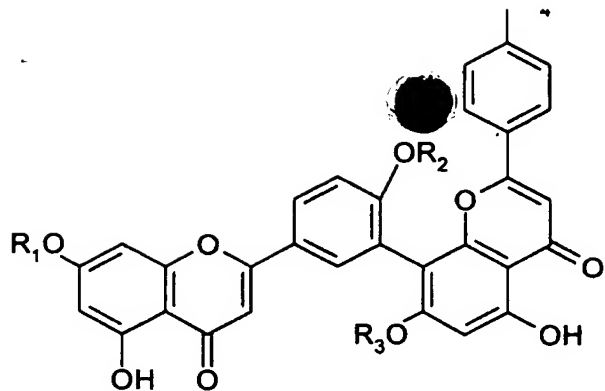
이 때 상기 바이플라보노이드로는 아멘토플라본, 강제틴, 이소강제틴 등을 포함한다.

또한 본 발명은 은행, 인동 또는 권백 엑기스를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 진통제로 사용하는 용도를 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명의 바이플라보노이드 유도체들은 은행, 인동, 권백 등의 식물체로부터 제조한다. 바이플라보노이드 및 유도체 또는 이를 포함한 식물 엑기스의 제조방법은 대한민국 특허출원 제92-19256호, 제93-1152호 및 제94-12693호에 개시되어 있으므로 이하에서는 간단하게 설명한다.

본 발명에 의한 바이플라보노이드는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함한다.



상기 식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소 또는 메틸기이다.

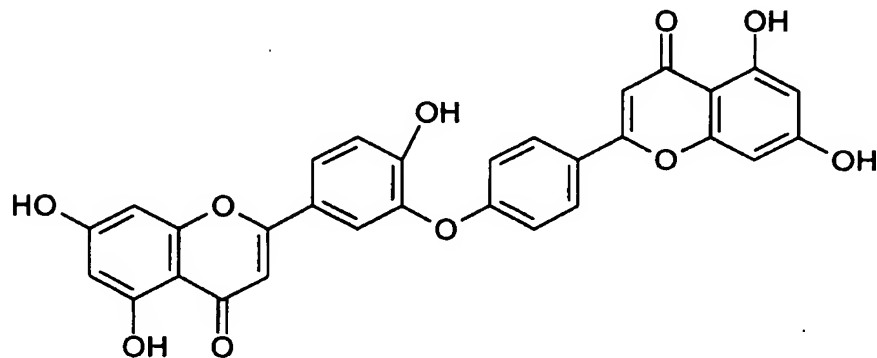
상기 식에서 R_1 , R_2 , R_4 가 메틸기이고 R_3 이 수소인 경우의 화합물은 사이아토피티신이고, R_1 , R_2 가 메틸기이고 R_3 , R_4 가 수소인 경우의 화합물은 강제틴이며, R_1 , R_3 이 수소이고 R_2 , R_4 가 메틸기인 경우의 화합물은 이소강제틴이고, R_1 , R_3 , R_4 가 수소이고 R_2 가 메틸기인 경우의 화합물은 바이로베틴이며, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 가 모두 수소인 경우의 화합물은 아멘토피라본이다.

은행잎 엑기스는 건조 은행잎을 메탄올로 추출하고 메탄올 분획을 얻고 이를 다시 클로로포름, 에틸아세테이트를 이용하여 순차적으로 분획하고 탈수농축하여 제조하거나 상기 메탄올 분획을 암버라이트(amberlite) XAD-2 칼럼에서 메탄올로 용출시켜 얻은 용액을 감압농축하여 제조한다. 상기 과정으로 제조한 은행잎 엑기스를 실리카겔 칼럼에 걸어 클로로포름/메탄올로 농도구배 용출시켜 사이아토피티신, 강제틴, 이소강제틴, 바이로베틴 및 아멘토피라본의 5종의 바이플라보노이드를 분리한다.

인동 엑기스는 건조 인동을 메탄올로 수욕상에서 추출하고 감압농축하여 메탄올 분획을 얻고 이를 현탁한 다음 클로로포름, 에틸아세테이트를 이용하여 순차적으로 분획하고 탈수농축하여 제조한다. 이를 상기 은행잎 엑기스에서와 같은 방법으로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 수행하면 순수한 바이플라보노이드인 오크나플라본이 분리된다.

오크나플라본은 하기 화학식 2로 표시되는 바이플라보노이드이다.

[화학식2]



권백 엑기스는 권백을 메탄올로 수욕상에서 추출하고 감압농축하여 메탄올 분획을 얻고 이를 현탁한 다음 헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트, 분탄올을 이용하여 순차적으로 분획하고 탈수농축하여 제조한다. 이를 상기 은행잎 엑기스에서와 같은 방법으로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 수행하면 크립토펜 비, 이소크립토펜 비, 아멘토피라본이 분리된다.

본 발명에서는, 바이플라보노이드 및 유도체 또는 은행, 인동 또는 권백 엑기스의 진통 작용을 밝히기 위하여, 말초에 작용하는 진통 작용을 시험하는 아세트산 유도 경련 시험(acetic acid induced writhing test)을 이용한다.

이 때 상기 바이플라보노이드로는 아멘토피라본, 강제틴, 이소강제틴, 오크나플라본, 바이로베틴, 사이아토피티신 등을 사용하여 진통 작용을 시험한다.

구체적으로, 아세트산 유도 경련 시험은 아세트산을 투여하기 30분 전쯤에 상기 바이플라보노이드나 은행, 인동, 권백 엑기스를 투여한 다음 10분 후부터 10분간 경련을 일으키는 횟수를 측정한다. 또한 상기 시험에서 경련을 일으키는 횟수가 절반에 이를 때의 시료 투여량을 측정하여 IC

50 값으로 결정한다.

따라서 바이플라보노이드 및 유도체 또는 은행, 인동 또는 권백 엑기스는 진통제로서 유용하게 사용될 수 있다.

본 발명의 바이플라보노이드 및 유도체는 은행, 인동 또는 권백 엑기스가 치료용 약제로 이용되기 위해서는 약제학적 분야에서 공지 방법에 의하여 제조될 수 있으며, 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제(diluent) 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 피부도포제 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 유효성분의 인체 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 물활성화율 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 치료할 질병의 중증정도 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로 성인에게 1일에 1 - 1500 mg 정도를 투여하나 50 - 1000 mg 정도의 사용량에서 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 단위투여형 제제는 전술한 유효량 범위를 고려하여 본 발명의 활성물질을 50 - 700 mg의 함량이 되도록 제조한다. 바람직하게는 100 - 500 mg을 함유하도록 제형화하는 것이 좋다. 이렇게 제형화된 단위투여형 제제는 필요에 따라 약제의 투여를 감시하거나 관찰하는 전문가의 판단과 개인의 요구에 따라 전문화된 투약법을 사용하거나, 일정시간 간격으로 수회 투여할 수 있으며, 바람직하기로는 하루에 1회 내지 3회 투여할 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 직장내 투여, 피부도포 등이 가능하다.

또한 본 발명의 바이플라보노이드의 세포독성을 50% 치사량(LD50)으로 나타내면 복강투여의 경우 400 mg/kg 이상, 경구투여의 경우 1000 mg/kg 이상으로 나타나 안전한 진통제로 사용될 수 있음을 확인하였다.

이하 실시예에 의하여 본 발명을 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 본 발명의 내용이 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

〈실시예 1〉 아세트산을 이용한 통증의 유도용성의 ICR 계 마우스 6마리를 한 그룹으로 하여, 0.7% 아세트산을 복강 주사하고, 10분 후부터 10분간 경련을 일으키는 마우스 수를 측정하였다.

〈실시예 2〉 아멘토플라본의 진통 작용 조사 아멘토플라본을 0.5% 카복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)에 녹여 아세트산 투여 30분전에 여러용량으로 복강 투여하였고, 100 μ l의 0.7% 아세트산을 투여한 다음 경련을 일으키는 마우스 수를 측정하여 진통 작용을 측정한 결과, 도 1에 나타난 바와 같이 강력한 진통 작용을 보였고, 현재 사용하고 있는 강력한 진통제인 인도메타신(indomethacine)과 비교한 결과 IC50 값이 인도메타신이 3.8 mg/kg, 아멘토플라본이 9.6 mg/kg으로 나타났다.

〈실시예 3〉 김제틴의 진통 작용 조사상기 실시예 1, 2에서와 동일한 방법으로 김제틴의 진통 작용을 측정한 결과도 2에서 보이는 바와 같이 강력한 진통작용을 나타내었다. 김제틴의 IC50 값은 8.9 mg/kg 으로서 강력한 진통작용을 보였다.

〈실시예 4〉 김제틴 및 이소김제틴 혼합물의 진통 작용 조사상기 실시예 1, 2에서와 동일한 방법으로 김제틴 및 이소김제틴 혼합물의 진통 작용을 측정한 결과, IC50 값이 10.4 mg/kg 으로 나타나 김제틴 단독 투여군과 유사한 진통 작용을 보였다.

〈실시예 5〉 다른 바이플라보노이드의 진통 작용 조사각각의 바이플라보노이드들의 진통 작용을 10 mg/kg의 용량을 투여하고 측정한 결과, 하기 표 1에서와 같이 여러 바이플라보노이드들이 진통 작용을 보유하고 있는 것을 발견하였다.

[표 1]

	투여량(mg/kg)	통증저해도(%)
오크나플라본	10	40
바이오배틴	10	32
사이아토피타신	10	28
은행잎 바이후라보노이드 분획	10	38

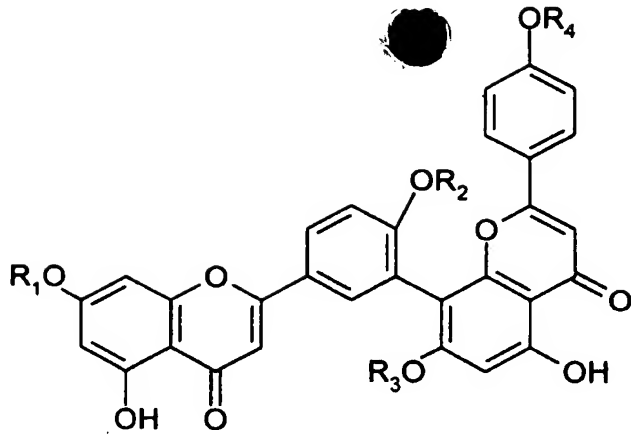
〈실시예 6〉 급성독성의 측정보건원의 내규에 따라 급성독성을 측정한 결과, 아멘토플라본 및 김제틴을 복강 투여한 경우 400 mg/kg 까지, 경구 투여한 경우 1000 mg/kg 까지에서 급성독성을 보이지 않아, 유효량에서 안전하게 사용할 수 있음이 확인되었다.

발명의 효과

상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 진통제용 바이플라보노이드 및 유도체 또는 은행, 인동, 권백 엑기스를 함유하는 약학적 조성물은 기존의 강력한 진통제인 인도메타신과 유사한 강력한 진통 효과를 보이며, 또한 과량에서도 세포 독성을 거의 나타내지 않아 안전한 진통제로 널리 사용될 수 있다.

(57)청구의 범위

청구항1



상기 식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소 또는 메틸기이다.

청구항2

제 1 항에 있어서, 상기 바이후라보노이드로 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소인 아멘토플라본(amentoflavone), R_1 과 R_2 가 메틸기이고 R_3 과 R_4 가 수소인 강제틴(ginkgetin), 또는 R_1 과 R_3 이 수소이고 R_2 와 R_4 가 메틸기인 이소강제틴(isoginkgetin)인 것을 특징으로 하는 진통제용 약학적 조성물.

청구항3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 바이후라보노이드는 은행잎으로부터 추출되는 것을 특징으로 하는 진통제용 약학적 조성물.

도면

도면1

